

Bibliographic data	Description	Claims	Mosaics	Original document	INPADOC legal status
--------------------	-------------	--------	---------	-------------------	----------------------

Publication number: [JP2003342269 \(A\)](#)  
Publication date: 2003-12-03  
Inventor(s): SUZUKI AKIO ±  
Applicant(s): DAIICHI SEIYAKU CO ±

Classification:  
- international: A61K31/337; A61P35/00; C07B61/00; C07D305/14; A61K31/337; A61P35/00; C07B61/00; C07D305/00; (IPC1-7): A61K31/337; A61P35/00; C07B61/00; C07D305/14

- European:  
Application number: [JP20020153449 20020528](#)  
Priority number(s): [JP20020153449 20020528](#)

[View INPADOC patent family](#)  
[View list of citing documents](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of **JP 2003342269 (A)**  
[Translate this text](#)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for efficiently producing a compound such as 10-deacetyl-9[beta]-hydroxy-9-deoxobaccatine(III) by reducing the 9-oxo group of a taxane such as 10-deacetyl-baccatine(III). ; **SOLUTION:** The 9-oxo group of a taxane is converted to 9[beta]-hydroxy group by reduction. The reduction is carried out with a metal borohydride compound such as an alkali metal borohydride or a tetraalkylammonium borohydride in the presence of an organic acid such as malonic acid. ; **COPYRIGHT:** (C)2004,JPO

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2003-342269  
(P2003-342269A)

(43)公開日 平成15年12月3日(2003.12.3)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>8</sup> (参考)
C 0 7 D 305/14		C 0 7 D 305/14	4 C 0 4 8
// A 6 1 K 31/337		A 6 1 K 31/337	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	4 H 0 3 9
C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 5 頁)

(21)出願番号	特願2002-153449(P2002-153449)	(71)出願人	000002831 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
(22)出願日	平成14年5月28日(2002.5.28)	(72)発明者	鈴木 昭夫 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
		(74)代理人	110000109 特許業務法人特許事務所サイクス
		Fターム(参考)	4C048 TT08 UU01 XX02 4C086 AA04 BA02 MA01 MA04 ZB26 4H039 CA60 CB40

(54)【発明の名称】 タキサン類の還元方法

(57)【要約】

【課題】 10-デアセチルバッカチン(III)などのタキサン類の9位オキソ基を還元して9β-ヒドロキシ基を有する10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキソバッカチン(III)などの化合物を効率的に製造する方法を提供する。

【解決手段】 タキサン類の9位オキソ基を還元して9β-ヒドロキシ基に変換する方法であって、マロン酸などの有機酸の存在下でアルカリ金属ボロハイドライド又はテトラアルキルアンモニウムボロハイドライドなどの金属水素化ホウ素化合物により還元を行うことを特徴とする方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 タキサン類の9位オキソ基を還元して9β-ヒドロキシ基に変換する方法であって、有機酸の存在下で金属水素化ホウ素化合物により還元を行うことを特徴とする方法。

【請求項2】 タキサン類が10-デアセチルバッカチン(III)であり、還元生成物が10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)である請求項1に記載の方法。

【請求項3】 金属水素化ホウ素化合物がアルカリ金属ボロハイドライド及びテトラアルキルアンモニウムボロハイドライドからなる群から選ばれる金属水素化ホウ素化合物である請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】 金属水素化ホウ素化合物が $(n-C_4H_9)_4NBH_4$ である請求項1又は2に記載の方法。

【請求項5】 エステル系溶媒中で還元を行う請求項1ないし4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】 エステル系溶媒が酢酸メチルである請求項5に記載の方法。

【請求項7】 有機酸がマロン酸、クエン酸、アスパラギン酸、及びp-アミノベンゼンスルホン酸からなる群から選ばれる有機酸である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】 有機酸がマロン酸である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】 タキサン類が10-デアセチルバッカチン(III)であり、還元生成物が10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)であり、金属水素化ホウ素化合物が $(n-C_4H_9)_4NBH_4$ であり、溶媒が酢酸メチルであり、有機酸がマロン酸である請求項1に記載の方法。

【請求項10】 タキサン類の9位オキソ基が9β-ヒドロキシ基に変換された化合物の製造方法であって、有機酸の存在下で金属水素化ホウ素化合物により還元を行うことを特徴とする方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はタキサン類の9位オキソ基を還元して9β-ヒドロキシ基に変換する方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】タキソール(taxol)はイチイの樹皮から抽出される特異な4環構造を有する抗腫瘍性化合物であり、卵巣癌、乳癌などに対して非常に有効な抗腫瘍剤として注目されている。また、タキソテル(taxotere)などのタキサン類はタキソールよりもさらに高い活性を有すると報告されている(米国特許第4814470号明細書)。これらのタキソールの4環構造の9位のオキソ基を還元して得られる9β-ヒドロキシ化合物も水溶性が高められた抗腫瘍剤として有望である。

【0003】タキソール、タキソテル、バッカチンなどのタキサン類の9位オキソ基を還元して9β-ヒドロキシ基に変換する方法としては国際公開WO94/20485に記載された方法が知られている。この公報には、バッカチン(III)と $n-Bu_4NBH_4$ とを塩化メチレン中で反応させることにより9-デスオキソ-9β-ヒドロキシバッカチン(III)が得られることが記載されており、同公報の実施例1には10-デアセチルバッカチン(III)を塩化メチレン中で $n-Bu_4NBH_4$ で還元することにより10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)が得られることが記載されている( $n-Bu$ はノルマルブチル基を示す)。この実施例で得られる目的物の収率は85%であることが示されているが、本発明者らが追試を行ったところ、この方法で得られる目的物には多量の不純物が含有されており、工業的な利用には適しない低品質なものであることが判明した。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、タキサン類の9位オキソ基を効率的に9β-ヒドロキシ基に変換して高純度の9β-ヒドロキシ化合物を製造する方法を提供することにある。本発明の課題の一例は、例えば、タキサン類の製造用中間体として有用な高純度の10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)を10-デアセチルバッカチン(III)から高純度かつ高収率に製造する方法を提供することである。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、タキサン類の9位オキソ基を $n-Bu_4NBH_4$ などの還元剤で処理して9β-ヒドロキシ基に変換するにあたり、反応混合物に有機酸類を添加することにより不純物の生成を顕著に抑制でき、還元生成物を高純度かつ高収率に製造できることを見出した。また、10-デアセチルバッカチン(III)の9位オキソ基を還元して10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)を製造するに際して上記の方法を適用することにより、極めて高純度な目的物を高収率に製造できることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0006】すなわち、本発明は、タキサン類の9位オキソ基を還元して9β-ヒドロキシ基に変換する方法であって、有機酸の存在下で金属水素化ホウ素化合物により還元を行うことを特徴とする方法を提供するものである。本発明の好ましい態様によれば、タキサン類が10-デアセチルバッカチン(III)であり、還元生成物が10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)である上記方法が提供される。また、別の観点からは、9β-ヒドロキシ基を有するタキサン類の製造方法であって、タキサン類の9位オキソ基を有機酸の存在下で金属水素化ホウ素化合物により還元を行う工

程を含む方法が本発明により提供される。この発明の好ましい態様によれば、タキサン類が10-デアセチルバッカチン(III)であり、9β-ヒドロキシ基を有するタキサン類が10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)である上記方法が提供される。

【0007】本発明の好ましい態様によれば、金属水素化ホウ素化合物がアルカリ金属ボロハイドライド及びテトラアルキルアンモニウムボロハイドライドからなる群から選ばれる金属水素化ホウ素化合物である上記の方法；金属水素化ホウ素化合物が $\text{NaBH}_4$ 、 $(n-\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ 、 $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}_4$ 、及び $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NBH}_4$ からなる群から選ばれる金属水素化ホウ素化合物である上記の方法；金属水素化ホウ素化合物が $(n-\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ である上記の方法；溶媒としてエステル系溶媒、アミド系溶媒、ニトリル系溶媒、ケトン系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族炭化水素類、及びアルカン類からなる群から選ばれる溶媒を用いる上記の方法；溶媒がエステル系溶媒である上記の方法；溶媒が酢酸アルキル類である上記の方法；溶媒が酢酸メチルである上記の方法；有機酸がマロン酸、クエン酸、アスパラギン酸、及びp-アミノベンゼンスルホン酸（スルファニル酸）からなる群から選ばれる酸である上記の方法；及び有機酸がマロン酸である上記の方法が提供される。

【0008】本発明の特に好ましい態様によれば、還元剤の溶液を、有機酸の一部を含む反応混合物内に滴下した後、有機酸の残部を溶液の状態では反応系に滴下する工程を含む上記方法が提供される。また、別の好ましい態様によれば、タキサン類が10-デアセチルバッカチン(III)であり、還元生成物が10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)であり、金属水素化ホウ素化合物が $(n-\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ であり、溶媒が酢酸メチルであり、有機酸がマロン酸である上記方法；並びに、酢酸メチル中に10-デアセチルバッカチン(III)及びマロン酸を含む混合物に $(n-\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ の酢酸メチル溶液を滴下し、該滴下終了後、さらにマロン酸の酢酸メチル溶液を滴下する工程を含む10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)の製造方法が提供される。

【0009】さらに本発明により、タキサン類の9位オキソ基が9β-ヒドロキシ基に変換された化合物の製造方法であって、有機酸の存在下で金属水素化ホウ素化合物により還元を行うことを特徴とする方法が提供される。

【0010】

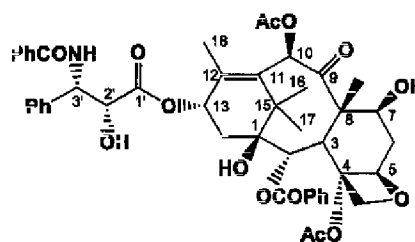
【発明の実施の形態】本発明の方法は、タキサン類の9位オキソ基を還元して9β-ヒドロキシ基に変換するにあたり、有機酸の存在下で金属水素化ホウ素化合物により還元を行うことを特徴としている。

【0011】本明細書において「タキサン類」とは、タ

キソール、タキソテール、及びバッカチンなどを含め、これらに共通する4環構造を有する化合物を包含する意味で用いる。タキソールの構造式は下記に示す通りであり（式中、Phはフェニル基、Acはアセチル基を意味する）、本明細書において「9位オキソ基」という用語は、下記に示す4環構造に存在するオキソ基のことである。この番号付けは当業界で通常用いられるものであり、タキソール、タキソテール、及びバッカチンなどのタキサン類について共通する番号付けとして当業者に理解されている（例えば国際公開WO94/20485を参照）。もっとも、他の番号付けによるタキサン類については上記の番号付けに読み替えて本発明を適用することができ、当業者にはこのような番号付けの読み替えは自明である。

【0012】

【化1】

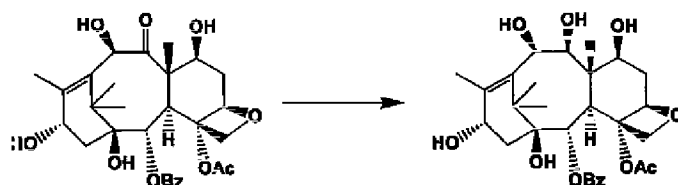


【0013】本発明の方法に適用可能なタキサン類としては9位にオキソ基を有するものであれば特に限定されず、天然由来の化合物のほか、半合成的又は合成的に得られる化合物なども適用対象である。タキサン類は、目的の反応時において不活性な官能基である限り、いかなる官能基を有するものであってもよい。また、反応時において活性な官能基については、適宜の保護基を用いて保護しておくことにより、本発明の方法を提供することができる。保護基の種類は反応時において不活性であり、反応後に適宜の手段で脱離させることができるものであれば特に限定されないが、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981)などを参照することにより当業者は適宜の保護基を容易に選択することが可能である。

【0014】発明の方法では、タキサン類の9位オキソ基が9β-ヒドロキシ基に変換されるが、その方法の一例として、タキサン類が10-デアセチルバッカチン(II)であり、その9位オキソ基を9β-ヒドロキシ基に変換して10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキシバッカチン(III)を製造する工程を下記に示す。反応原料として用いる10-デアセチルバッカチン(II)は容易に入手できる。もっとも、本発明の方法は10-デアセチルバッカチン(III)を用いる特定の方法に限定されることはない。スキーム中、Acはアセチル基、

Bzはベンジル基を示す。

【0015】



【化2】

【0016】還元剤として用いられる金属水素化ホウ素化合物の種類は特に限定されないが、例えば、 $\text{NaBH}_4$ 、 $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ 、 $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}_4$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NBH}_4$ 、 $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}(\text{OOCCH}_3)_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{OOCCH}_3)_3$ など好ましく用いることができるが、これらに限定されることはない。好ましくは、アルカリ金属ボロハイドライド及びテトラアルキルアンモニウムボロハイドライドからなる群から選ばれる金属水素化ホウ素化合物を用いることが好ましい。より具体的には、 $\text{NaBH}_4$ 、 $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ 、 $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}_4$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NBH}_4$ からなる群から選ばれる金属水素化ホウ素化合物が好ましい。有機溶媒、特に本発明の方法において好ましく用いられる酢酸エステル系有機溶媒への溶解度及び収率などの観点から、 $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBH}_4$ を用いることが好ましい。還元剤の量は溶媒の種類や反応温度などの条件に応じて適宜選択でき、特に限定されることはないが、例えばタキサン類に対して1～10倍モル、好ましくは2～6倍モル程度である。

【0017】本発明の方法は、溶媒の存在下に行うことができる。溶媒の種類は特に限定されず、例えば、エステル系溶媒（ギ酸メチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸n-ブチル、炭酸ジエチルなど）、ケトン系溶媒（ジエチルケトン、メチルイソブチルケトン、メチルイソプロピルケトン、ジシクロアロピルケトン、アセトンなど）、アルカン類（n-ヘキサンなど）、アルコール類（メタノール、n-プロピルアルコール、シクロヘキサノールなど）、ニトリル系溶媒（プロピオニトリル、アジボニトリル、n-ブチロニトリル、n-カプロニトリル、アセトニトリルなど）、アミド系溶媒（ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルプロピオンアミド、N、N-ジエチルプロピオンアミド、N、N-ジエチルホルムアミド、N、N-ジエチルアセトアミド、N、N-ジエチルメタクリルアミドなど）、アルデヒド類（プロピオンアルデヒド、n-ブチルアルデヒドなど）、ジオール類（1, 4-ブタンジオールなど）、エーテル系溶媒（ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、イソアロピルエーテル、テトラヒドロフランなど）、ハロゲン系溶媒（1, 2-ジクロロエタン、ジクロルメタンなど）、芳香族炭化水素系溶媒（トルエンなど）、ジメチルスルホキシドなどを用いることができるが、これらのうち、エステル系溶媒、アミド系溶媒、及びハロゲン系溶媒が好

ましい。2種以上の溶媒を組み合わせ用いてもよい。

【0018】これらのうち、環境汚染防止の観点からハロゲン含有溶媒よりエステル系溶媒又はアミド系溶媒を用いることが好ましく、より好ましくは酢酸メチルなどの酢酸アルキル類、N、N-ジエチルホルムアミド又はN、N-ジエチルアセトアミドなどのアミド系溶媒を用いることができる。特に好ましいのは酢酸メチルである。溶媒の量は特に限定されず、タキサン類の種類や還元剤の種類及び使用量などに応じて当業者が適宜選択可能であるが、通常はタキサン類1gに対して10ml～100ml程度である。

【0019】有機酸の種類は目的の反応を阻害しないか又は不活性であれば特に限定されず、一塩基酸又は多塩基酸のいずれを用いてもよい。光学活性の有機酸又はその任意の混合物、あるいはラセミ体である有機酸を用いてもよい。例えば、クエン酸、マロン酸、リンゴ酸、グルタミン酸、コハク酸、アジピン酸などのほか、アスパラギン酸やグリシンなどのアミノ酸又はp-アミノベンゼンスルホン酸などを用いてもよい。本明細書において用いられる「有機酸」という用語は1又は2以上の同一又は異なる酸性官能基、好ましくはカルボキシル基を有する低分子有機化合物を意味しているが、いかなる意味においてもこの用語を限定的に解釈してはならず、最も広義に解釈する必要がある。有機酸として、好ましくは、マロン酸、クエン酸、アスパラギン酸、及びスルファニル酸からなる群から選ばれる有機酸を用いることができ、特に好ましくはマロン酸を用いることができる。有機酸の使用量は特に限定されないが、一般的には、例えば還元剤と当倍モル程度を用いることができるが、タキサン類に対して1～5倍モル程度を用いることが好ましい。必要以上に多量の有機酸を反応系に添加したり、一時に大量の有機酸を反応系に添加すると、反応速度の低下や不純物の増加などが認められる場合がある。なお、有機酸は、反応終了後は必要に応じて塩基水溶液で除去することができる。

【0020】本発明の方法を行うにあたり、溶媒へのタキサン類、有機酸、及び還元剤の添加順序、反応温度、反応時間などは特に限定されず、当業者が適宜選択可能である。反応温度及び反応時間は、通常は室温～溶媒の還流温度、好ましくは室温～60℃程度、より好ましくは30～50℃程度の反応温度で数分～数日程度、好ましくは30分～15時間程度の間で適宜選択できる。

【0021】反応種の反応系への導入についても特に限定されず、例えば、タキサン類、有機酸、及び還元剤を溶媒に一時に添加して反応を行ってもよく、又はタキサン類及び有機酸を溶媒に溶解しておき、その溶液に還元剤を一時に、又は徐々に添加してもよい。あるいは、タキサン類と還元剤とを溶媒中に添加しておき、有機酸を反応の進行に合わせて徐々に添加してもよい。還元剤又は有機酸を反応系に添加するに際しては、そのままに添加してもよいが、溶媒に溶解して滴下してもよい。例えば、タキサン類及び1倍モル程度の有機酸を溶媒中に添加した後、還元剤を添加し、さらに1ないし数倍モルの有機酸を反応混合物に添加する方法を採用することができる。この方法は不純物の生成を抑制するために好ましく用いられるが、還元剤の添加及びその後に行う有機酸の添加は、それぞれ反応溶媒と同じ有機溶媒に溶解した溶液を滴下することにより行うことが望ましい。好ましくは、反応混合物のpHが6、好ましくは7を下回らないように反応の進行に合わせて有機酸を徐々に添加することができる。反応液のpHが5.5を下回ると転位体の生成が増加し、目的物の収率及び純度が低下する場合がある。

【0022】本発明の方法で得られた9β-ヒドロキシ基を有する化合物の精製は、有機合成化学で常用される方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせで行うことができる。

#### 【0023】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

#### 例1（比較例）

ジクロルメタン（50ml）、10-デアセチルバッカチン(III)（300mg、0.55ミリモル）およびn-Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub>（709mg、2.76ミリモル）の混合物を室温で12時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液と共に20分間攪拌して反応を停止した。有機相をNaHCO<sub>3</sub>水溶液および塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。この有機相を濃縮して得た残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル-メタノール（50：1）で溶出して10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキ

ソバッカチン(III) 260mg（収率87%、純度22.6%）を得た。

#### 【0024】例2（実施例）

ジクロルメタン（50ml）、10-デアセチルバッカチン(III)（300mg、0.55ミリモル）、およびマロン酸（114.7mg、1.10ミリモル）の混合物を40℃で攪拌し、n-Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub>（709mg、2.76ミリモル）をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（10ml）に溶解して滴下した、次いでマロン酸（172.1mg、1.65ミリモル）を2時間かけて滴下した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液と共に20分間攪拌することによって反応を停止した。有機相をNaHCO<sub>3</sub>水溶液および塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。有機相を濃縮して得た残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル-メタノール（50：1）で溶出して10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキソバッカチン(III) 270mg（収率90%、純度89.9%）を得た。

#### 【0025】例3（実施例）

酢酸メチル（100ml）、10-デアセチルバッカチン(III)（10g、10.82ミリモル）、およびマロン酸（1.9g、18.26ミリモル）の混合物を40℃で攪拌し、n-Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub>（11.7g、45.57ミリモル）を酢酸メチル（30ml）に溶解して滴下した。次いでマロン酸（2.85g、27.39ミリモル）を酢酸メチル（30ml）に溶解して2時間かけて滴下し、さらに水（10ml）を加えて反応を停止した。反応液を濃縮した後に、酢酸エチル（200ml）を加え析出してくる固形物を濾去した。濾液を水（80ml）で6回洗浄し、さらに0.2N塩酸とNaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄してMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。有機相を濃縮して、得られた濃縮物をメタノール（18ml）と酢酸エチル（18ml）の混合物に溶解し、この溶液にアセトニトリル（54ml）を加えることにより結晶を析出させた。析出した結晶をろ過して10-デアセチル-9β-ヒドロキシ-9-デオキソバッカチン(III) 7.0g（収率70%、純度91.5%）を得た。

#### 【0026】

【発明の効果】本発明の方法によりタキサン類の9位オキソ基を効率的に9β-ヒドロキシ基に変換して高純度の目的物を製造することができる。